

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

346

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Edmond DESMAZES

Né le 10 Octobre 1907 à Rodez (Aveyron)

LE SULFAMIDOTHIAZOL

(para amino benzene sulfamido thiazol)

PREMIERS RESULTATS EXPERIMENTAUX & CLINIQUES

Président : M. le Professeur LEREBoullet

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

11 et 13, Rue de l'École de Médecine

PARIS

1941

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Edmond DESMAZES

Né le 10 Octobre 1907 à Rodez (Aveyron)

LE SULFAMIDOTHIAZOL

(para amino benzene sulfamido thiazol)

PREMIERS RESULTATS EXPERIMENTAUX & CLINIQUES

Président : M. le Professeur LEREBoullet

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

11 et 13, Rue de l'École de Médecine

PARIS

1941

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert. DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie Médicale.	PASTEUR - VALLE- RY - RADOT
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LÉVY-VALENSI
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	N...
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINI
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	N...
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	N...
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	Clovis VINCENT.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE,

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 J. BEZANÇON Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mile J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHTER Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT , Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale

HUGUENIN Anatomie-Pathol.
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 LE LORIER Obstétrique.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 VANDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULÉ		BROCQ	
ZATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		de GAUDART	
DUVOIR		d'ALLAINES..	
GASTINEL		LEVEUF	
LAROCHE (G.)...		MOULONGUET ...	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
SÉZARY		FEY	
MM.	Clinique obstétricale.	ECALLE	
METZGER			
PORTES			
VIGNES			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Educaton physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LEREBoullet

Professeur d'Hygiène et Clinique
de la première enfance
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Assistés
Officier de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu nous faire le grand hon-
neur d'accepter la présidence de cette thèse.*

Au Docteur Pierre DUREL

Médecin de Saint-Lazare

Qui a bien voulu nous procurer les éléments de cette thèse, avec nos sincères remerciements.

Au Docteur GOURNAY

Médecin-Chef de l'Hôpital de Montfermeil

Respectueux hommage.

A MON AMI

le Docteur Raymond DUPUY

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Hôpital de Fontainebleau

Monsieur le Docteur CORDEY

Hôpital de Montfermeil

Messieurs les Docteurs GOURNAY, ODINET,
SEYDEL, DUREL

Hôpital de Bobigny

Monsieur le Professeur agrégé JAUSION
Monsieur le Docteur SAKKA

Hôpitaux de Paris

Messieurs les Professeurs OMBREDANNE, SER-
GENT, BASSET, VIGNES, LEMIERRE

Messieurs les Docteurs JACOB, GANDY, Médecins
des Hôpitaux

INTRODUCTION

Dans la vaste famille des sulfamides, les dérivés thiazoliques de l'amino-benzène-sulfamide sont les corps qui ont été les plus récemment préparés. L'étude de l'un d'eux, le 2090 RP, ou Sulfathiazol, nous a paru intéressante à différents points de vue.

Au mois d'avril 1940, P.-H. LONG, un des auteurs américains qui se sont le plus occupés de ce nouveau sulfamide, écrivait :

« L'estimation de la valeur de ces nouveaux agents chimio-thérapeutiques nécessitera des études expérimentales et cliniques très développées, pour déterminer leur efficacité dans le traitement des infections et leurs manifestations toxiques cliniques. Jusqu'au moment où nous aurons de telles données, on doit espérer que l'enthousiasme ne dépassera pas la prudence. »

Ces données, nous les avons actuellement. Ce sont elles que nous voulions synthétiser dans ce travail.

Nous avons dû laisser de côté toute l'expérimentation *in vitro* et sur l'animal, pourtant si riche d'enseignements, pour nous en tenir à l'étude physiologique et à l'expérimentation chez l'homme, d'une part, à l'étude des résultats cliniques, d'autre part.

La découverte considérable que constitue la thérapeutique sulfamidée est certainement améliorée par l'apparition du Sulfathiazol dans le sens, et de l'efficacité, et de la rapidité d'action, et de la moindre toxicité. S'il est encore trop tôt pour porter un jugement définitif quant aux effets comparatifs en clinique du Sulfathiazol et des autres sulfamides — le 693 en particulier, — nous montrerons toutefois, au cours des observations cliniques que nous avons groupées, que le 2090 RP présente un certain nombre d'avantages, qui le feront préférer dans certains cas aux autres sulfamides.

En effet, expérimentalement, les travaux comparatifs faits entre le 2090 RP, son dérivé méthylé et le Dagénan sont en faveur du Sulfathiazol, quant à la tolérance, pour une efficacité égale. Cliniquement, la supériorité de ce nouveau corps se manifeste également par une meilleure tolérance et par une agressivité plus grande envers certains germes bien définis : le colibacille et le staphylocoque.



Nous prions Monsieur le Docteur CÉLICE, Médecin des Hôpitaux de Paris, le Docteur GOURNAY et le Docteur PAREUX; nos camarades d'internat, les Docteurs BUGAUT et SOUCHÈRES d'accepter nos remerciements pour nous avoir permis de recueillir dans leurs services les observations cliniques inédites que nous publions dans cette thèse.

ETUDE CHIMIQUE

Les dérivés thiazoliques de l'amino-benzène-sulfamide ont été préparés presque simultanément dans divers laboratoires de recherches. En France, dès l'année 1937 et pendant les années suivantes, M. P. VIAUD, en Angleterre EWINS et NEWBERRY, étudiaient ces produits au point de vue chimique. Par la suite, d'autres travaux étaient publiés sur cette question, parmi lesquels on peut relever les suivants :

FOSBINDER-WALTER, J. Am. Soc. 61 2.032 (1939) ;

LOTT-BERGHEIM, J. Am. Soc. 61 3.592 (1939) ;

BLISS-OTT, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 43 706 (1940) ;

RAKE-Mac KEE, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 43 561 (1940) ;

BARLOW-HOMBURGER, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 43 317 (1940).

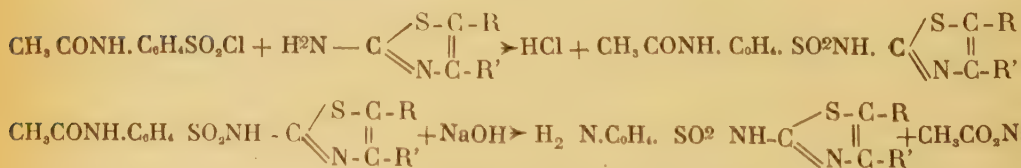
Ce sont des corps de la constitution suivante, que l'on obtient en substituant à l'un des hydrogènes de la fonction Sulfamide un noyau Thiazol :



dans lesquels les radicaux R et R' sont, soit des atomes d'hydrogène, soit des restes hydro-carbonés tels que méthyle, éthyle, benzyle, etc...

PRÉPARATION.

Pour obtenir ces substances, il existe diverses méthodes. La plus classique consiste à condenser l'amino-thiazol choisi avec le P. acétyl-amino-benzène-sulfo-chlorure, par exemple dans la pyridine, puis à désacétyler le groupe acétylamine, par exemple par la soude. Les réactions de ce mode de préparation s'inscrivent comme suit :



Ces corps se présentent sous la forme de poudre blanche légèrement sucrée, peu soluble dans l'eau, mais soluble dans les acides et les alcalis dilués. Le

2090 RP et le 146 RP ont été les deux dérivés thiazoliques les plus étudiés jusqu'ici. Le 146 RP fond à 236-238; le 2090 RP, à 200-202. Ils donnent tous deux des sels de soude dont les solutions aqueuses à 10 % sont au pH de 10,3 et 10,6. Dans l'eau pure, les solubilités de ces deux sulfamides sont 0,91 pour le 2090, et 0,26 p. 1.000 pour le 146 RP à 37.

Dans l'eau, le 2090 RP est trois fois plus soluble que le Dagénan et quatre fois plus soluble que le 146 RP. Dans l'urine, la solubilité est deux fois plus grande que dans l'eau. Leurs formules sont respectivement, pour le 2090 RP ou para-amino-benzène-sulfamide-thiazol ou 3714 Ciba des auteurs suisses :



et pour le 146 RP ou para-amino-benzène-sulfamide-méthyle-thiazol :



La solubilité du dérivé sodé du sulfa-thiazol est de 2 % à la température ordinaire, mais cette solution a un pH de 10,3.

ETUDE PHYSIOLOGIQUE ET EXPERIMENTATION CHEZ L'HOMME

Pour apprécier à sa juste valeur l'activité thérapeutique d'un médicament, il est important de bien connaître l'absorption de ce médicament, son devenir dans l'organisme, son élimination, sa toxicité et, quand la chose est possible, son mode d'action intime.

Absorption

Tous les auteurs sont d'accord pour préférer la voie buccale comme voie de pénétration du médicament. Le sulfathiazol, en effet, est rapidement absorbé par le tube digestif, beaucoup plus rapidement que la sulfapyridine. Il n'occasionne pas de vomissement, et c'est là une de ses principales qualités, même s'il s'agit de l'ingestion d'une forte dose en une fois.

Par la voie intra-musculaire, le sulfathiazol semble bien supporté par les tissus. Une solution à 20 % contenant 1 gramme de substance active, ne détermine qu'une douleur passagère au lieu d'injection.

La voie intraveineuse a été employée par REINHOLD avec le sel de soude. PULVER, exceptionnellement, a employé par voie veineuse la solution glycosée. SPINK et HANSEN ont traité plusieurs malades en utilisant le sel de soude du sulfathiazol par voie intraveineuse, sous forme d'une solution à 5 % préparée extemporanément dans de l'eau distillée chaude. Il donnait 3 grammes comme première dose, puis 1 gramme toutes les huit heures.

L'administration par le rectum doit être abandonnée formellement (REINHOLD, M^{lle} MOLITOR).

Les résultats cliniques obtenus dans les méningites par l'administration orale ont été suffisamment satisfaisants pour que la voie intrarachidienne puisse être évitée.

Enfin, les auteurs américains ont déjà utilisé le sulfathiazol en poudre dans les plaies infectées, en pommade, en particulier pour les pyodermites et les chancre mous, et même (MANION et HOLLIS ALLEN) en savon pour les bains donnés dans les crèches.

Dosage du thiazomide dans les liquides organiques

La méthode est celle de BRATTON et MARSHALL, mais, dans celle-ci, le réactif utilisé est le réactif IV de M. FOURNEAU (N- naphthyl N'- diéthyl-propylène-diamine-mono-chlorhydrate).

REACTIFS NECESSAIRES.

1° *Acide trichloracétique* à 15 % (15 gr. dissous dans de l'eau distillée; compléter à 100 cc. et filtrer).

2° *Acide trichloracétique* à 3 % (acide à 15 % dilué au 1/5 avec de l'eau distillée).

3° *Solution de nitrite de sodium* à 0 gr. 1 % (0 gr. 10 dans 100 cc. d'eau distillée). Cette solution doit être renouvelée tous les 8 jours au moins.

4° *Solution de sulfamate d'ammonium* à 0 gr. 5 % (0 gr. 50 dans 100 cc. d'eau distillée).

5° *Solution de saponine* à 0 gr. 5 pour 1.000 cc. (0 gr. 50 dissous dans 1.000 cc. d'eau distillée).

6° *Solution aqueuse de réactif IV* (0 gr. 10 dans 100 cc. d'eau distillée). Cette solution se conserve 15 jours en flacons jaunes, bien bouchés.

7° *Acide chlorhydrique* 4 N.

8° *Solution étalon de Thiazomide à 1 mgr. pour 100 cc.*

Préparer d'abord la solution-mère à 1 gr. par litre :

Thiazomide.	0 gr. 10
Hcl concentré pur	1 cc.
Eau distillée q. s. p.	100 cc.

Cette solution, dans un endroit frais, à l'abri de la lumière, se conserve pendant un mois.

Pour préparer la solution-étalon à 1 mgr. pour 100, on dilue la solution-mère au centième. Cette solution-étalon se conserve 5 à 6 jours.

9° *Tubes étalons.* — Dans une série de 8 tubes bien calibrés, verser : 0 cc. 6 — 0 cc. 8 — 1 cc. — 1 cc. 2 — 1 cc. 4 — 1 cc. 6 — 1 cc. 8 — 2 cc. de la solution-étalon, compléter à 8 cc. avec de l'eau.

Ajouter : 2 cc. d'acide trichloracétique à 15 % ; agiter ; puis : 1 cc. de nitrite de sodium à 0.1 % ; agiter ; attendre 3 minutes ; puis : 1 cc. de sulfamate d'ammonium à 0,5 % ; agiter ; attendre 2 minutes, et enfin : 1 cc. de réactif IV ; agiter ; mettre à l'obscurité.

On obtient ainsi des solutions qui contiennent respectivement 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 microgrammes de Thiazomide.

(A l'abri de la lumière, les tubes étalons se conservent 24 heures; à l'obscurité et à la glacière, ils se conservent 48 heures.)

DOSAGE DANS L'URINE

1° DOSAGE DU THIAZOMIDE LIBRE.

L'urine est diluée 10, 20, 50 ou 100 fois suivant la teneur en thiazomide (I).

Prendre 1 cc. de cette urine diluée.

Ajouter 2 cc. d'acide trichloracétique à 15 %; puis : 7 cc. d'eau distillée; agiter; puis : 1 cc. de nitrite de sodium à 0,1 %; agiter; attendre 3 minutes; puis : 1 cc. de sulfamate d'ammonium à 0,5 %; agiter; attendre 2 minutes; et enfin : 1 cc. de réactif IV; agiter; mettre à l'obscurité.

Après 5 minutes, chercher quel est le tube étalon de même teinte (la lecture peut se faire entre 5 et 15 minutes).

Pour savoir le nombre de mgr. de *Thiazomide* pour 100 cc. d'urine, multiplier le nombre de mgr.

1. N.-B. — Pour savoir la dilution à employer. Effectuer un premier dosage sur l'urine pure : si la couleur obtenue est très foncée, diluer avec de l'eau distillée jusqu'à obtenir une couleur comprise dans les limites de l'échelle colorée; employer alors une même dilution.

contenus dans le tube étalon correspondant par le chiffre de la dilution, puis multiplier par 100.

Exemple. — Soit une urine diluée 20 fois; le tube étalon de même couleur est celui qui contient 0 m. 02 (2 cc. de solution-étalon) de thiazomide; la teneur en thiazomide de l'urine est donc : $0 \text{ mg. } 02 \times 20 \times 100 = 40 \text{ mg. pour } 100 \text{ cc. d'urine.}$

2° DOSAGE DU THIAZOMIDE TOTAL (libre et conjugué).

On hydrolyse pour libérer le thiazomide de ses dérivés conjugués (dérivé acétylé).

A 2 cc. d'urine, ajouter 0 cc. 5 de Hcl 4 N; ajouter 1 cc. 5 d'eau distillée; mélanger.

Chauffer dans un tube à essai, trois quarts d'heure au bain-marie bouillant; après refroidissement, étendre avec de l'eau distillée, de façon à avoir la même dilution que dans le premier cas. Filtrer. Prélever 1 cc. de cette dilution, et opérer comme pour le dosage de la Thiazomide libre. Le calcul est le même que dans le premier cas, et l'on dose ainsi la totalité du produit aminé.

La quantité de Thiazomide conjugué s'obtient par différence entre les chiffres de Thiazomide libre et total.

DOSAGE DANS LE SANG

1° *Sang total.* — Prendre 2 cc. de sang oxalaté ou citraté. Ajouter 30 cc. de saponine à 0 gr. 5 pour 1.000 cc. Agiter. Attendre 5 minutes. Ajouter 8 cc. d'acide trichloracétique à 15 %. Agiter fortement. Attendre 5 minutes. Filtrer sur papier.

2° *Sérum.* — Prendre 2 cc. de sérum. Ajouter 30 cc. d'eau distillée. Ajouter 8 cc. d'acide trichloracétique à 15 %. Agiter fortement. Attendre 5 minutes. Filtrer sur papier.

1° DOSAGE DU THIAZOMIDE LIBRE.

Prendre 10 cc. de filtrat (qui contiennent 0 cc. 5 de sang ou de sérum).

Ajouter : 1 cc. de nitrite de sodium à 1 % ; agiter ; attendre 3 minutes ; puis : 1 cc. de sulfamate d'ammonium à 1 % ; agiter ; attendre 2 minutes ; enfin : 1 cc. de réactif IV ; agiter ; mettre à l'obscurité.

Lecture après 5 minutes en comparant aux tubes de l'échelle colorée.

Pour avoir le nombre de mgr. de *Thiazomide* pour 100 cc. de sang total ou de sérum, multiplier par 200 le nombre de mgr. contenus dans le tube étalon.

Exemple. — Le tube étalon correspondant contient 0 mgr. 01 de thiazomide.

0 mgr. $01 \times 200 = 2$ mgr. pour 100 cc. de sang ou de sérum.

2° *DOSAGE DU THIAZOMIDE TOTAL* (libre et conjugué).

20 cc. de filtrat sont additionnés de 1 cc. de Hcl 4 N et chauffés une heure au bain-marie bouillant. Après refroidissement, ajuster le volume à 20 cc. Prélever 10 cc. qu'on traite comme pour le dosage du thiazomide libre.

Le calcul est le même que dans le premier cas.

La différence entre les deux chiffres donne le chiffre du thiazomide conjugué.

N.-B. — a) Si le sang contient très peu de thiazomide, le diluer seulement au 10°. Pour cela, prendre :

4 cc. de sang ou de sérum;

28 cc. de saponine ou d'eau distillée;

8 cc. d'acide trichloracétique à 15 %,

et continuer comme précédemment.

Pour ce calcul, multiplier par 100 au lieu de 200, comme précédemment.

b) Si le sang est très riche en thiazomide, prendre 2 ou 5 cc. de filtrat, compléter à 10 cc. avec de l'acide trichloracétique à 3 % et faire le dosage. Tenir compte de la nouvelle dilution dans le calcul.

DOSAGE

DANS LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

DOSAGE DU THIAZOMIDE LIBRE.

Prendre 2 cc. de liquide céphalo-rachidien.

Ajouter : 14 cc. d'eau distillée; puis : 4 cc. d'acide trichloracétique à 15 %; agiter; attendre 5 minutes; filtrer sur papier.

Prélever 10 cc. du filtrat (qui contiennent 1 cc. de L. C. R.).

Ajouter : 1 cc. de nitrite de sodium à 0,1 %; agiter; attendre 3 minutes; puis : 1 cc. de sulfamate d'ammonium à 0,5 %; agiter; attendre 2 minutes; enfin : 1 cc. de réactif IV; agiter; mettre à l'obscurité.

Lecture après 5 minutes sur les tubes de l'échelle colorée.

Pour avoir le nombre de *mgr. de thiazomide pour* 100 cc., multiplier par 100 le nombre de mgr. contenus dans le tube étalon.

Etude de la concentration dans le sang

Le produit absorbé *per os* passe dans le sang très rapidement, dès la première demi-heure, J.-J. GOURNAY, M¹¹⁰ MOLITOR et M^{11e} M. ALLINNE, étudiant la

circulation dans l'organisme du 2090 RP, ont obtenu les résultats suivants :

1° Après administration *per os* d'une dose unique de 2 grammes, la concentration dans le sang atteint son maximum vers la troisième heure, puis retombe à des chiffres voisins de 0 en 24 heures.

La figure ci-jointe permet de faire la comparaison avec la sulfamide et la sulfapyridine.

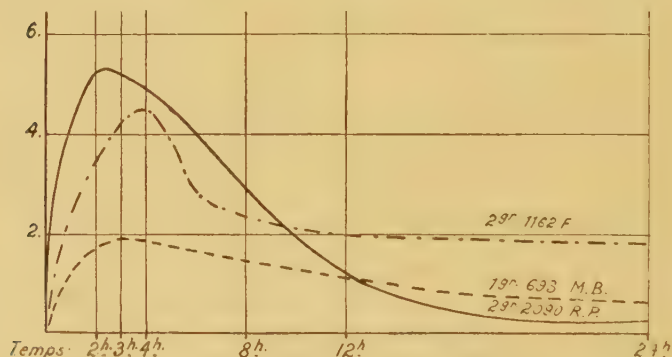


FIG. 1. — Courbes obtenues après ingestion d'une dose unique de 2 gr. de 2090 R.P., de 1 gr. de 693 M.B. ou de 2 gr. de 1162 F.

Les chiffres portés en ordonnées expriment, en milligrammes, les quantités de produit dosées dans 100 cm³ de sang.

2° Après administration *per os* de doses moyennes répétées pendant 24 heures, la concentration du produit dans le sang à la vingt-quatrième heure os-

cille autour du 1/1.000° de la dose ingérée. Le résultat est le même après plusieurs jours de traitement.

3° Dès la cessation du traitement, la concentration diminue rapidement, et deux jours après la dernière prise il n'y a plus de quantité dosable dans le sang.

4° Les auteurs ont remarqué, d'accord en cela avec d'autres expérimentateurs, qu'il existe une grande variabilité des taux de concentration chez différents sujets ayant absorbé la même dose. Et même chez le même sujet, les résultats peuvent être variables au cours de deux expérimentations consécutives.

5° Enfin, J.-J. GOURNAY, M^{lle} MOLITOR et M^{lle} ALLINNE insistent sur le fait que le sulfathiazol donne très peu de dérivé conjugué acétylé ou autre dans le sang. Ceci est intéressant, puisque l'on sait que les dérivés conjugués n'ont pas d'action thérapeutique. Toutefois, J. CÉLICE, GRENIER et FALLET ont constaté que la proportion de conjugué dans le sang augmentait si la sulfamidémie dépasse le taux de 4 mgr. pour 100 cc. Ce taux est d'ailleurs suffisant pour correspondre à un effet thérapeutique.

En accord avec les auteurs américains, GOURNAY et ses collaborateurs trouvent un taux moyen de

conjugué dans l'organisme de 20 à 30 %. alors que le 693 et le 1162 F donnent un taux moyen de 40 à 50 %. Souvent, d'ailleurs, les quantités de conjugué du sulfathiazol sont inférieures à ce taux moyen et voisinent de 0.

Etude de la concentration dans le liquide céphalo-rachidien

PULVER a particulièrement étudié les modifications du L. C. R., du nombre des cellules, de la glycorachie, de l'albumine, des chlorures, de la courbe d'or colloïdal, dans les méningites traitées par le sulfathiazol.

Cet auteur conclut avec GSELL que la concentration dans le L. C. R. est très variable, sans doute en rapport avec la perméabilité de la barrière ménagée. Ils ont ainsi trouvé des taux de 1 mgr. 5 à 11 mgr. 8 pour cent avec des doses de 3 à 6 grammes ingérées au cours d'une période de 5 à 14 heures ayant précédé l'examen. Dans un cas, ce taux était à 1 mgr. 25 % une demi-heure après la dernière prise, la malade ayant reçu en tout 5 grammes au cours des douze heures précédant l'examen.

En France, J.-J. GOURNAY, M^{lle} MOLITOR et M^{lle} ALLINNE ont étudié le passage du produit dans le

L. C. R. de sujets ne présentant pas de syndromes méningés. Les résultats qu'ils obtiennent sont les suivants :

1° Après administration *per os* d'une dose unique : 2 grammes, la concentration dans le L. C. R. varie entre $1/30^{\circ}$ et $1/200^{\circ}$ de la concentration dans le sang au même moment, c'est-à-dire trois heures après l'ingestion du produit;

2° Après administration *per os* de petites doses répétées pendant 24 heures, la concentration dans le L. C. R. varie autour de $1/10^{\circ}$ de la concentration sanguine à la vingt-quatrième heure;

3° Après administration *per os* de doses élevées (0 gr. 30 par kilog) répétées pendant plusieurs jours, la concentration dans le L. C. R. recueillie le dernier jour, est de l'ordre de $1/3$ de la concentration sanguine dans le sang au même moment;

4° Après administration par voie intra-musculaire d'une dose unique de 2 grammes, la concentration dans le L. C. R. est de l'ordre de $1/10^{\circ}$ de la concentration sanguine.

Les mêmes auteurs, par contre, ont trouvé que, dans les méningites cérébro-spinales traitées à doses élevées et répétées par la voie buccale ou intra-musculaire, la concentration dans le L. C. R. par rapport à la concentration dans le sang est notable-

ment plus élevée. Ils pensent, en outre, que la voie intra-musculaire est celle qui donne les meilleurs résultats, le rapport étant de l'ordre de 1/10°. Ils soulignent enfin le caractère de variabilité ou d'inconstance de la concentration dans le L. C. R. chez des sujets différents, ou même chez le même sujet au cours de deux expériences consécutives.

C'est sans doute ce caractère d'inconstance qui a frappé les auteurs américains. Certains d'entre eux pensent que le sulfathiazol ne pénètre pas dans le L. C. R. et prohibent formellement son emploi dans les méningites (CARREL, KAPPEL LEWIS, J. A. M. A., 19 octobre 1940). Nous verrons à l'étude clinique des méningococcies ce qu'il faut en penser.

Passage dans les autres liquides de l'organisme

Les sulfamides ont été retrouvés dans différents liquides de l'organisme. La présence de 693 dans le suc gastrique a permis d'écarter l'origine centrale des vomissements qu'il provoque quelquefois. On a même signalé l'élimination par la peau et retrouvé du 693 dans la sueur et les larmes.

J.-J. GOURNAY, M^{lle} MOLITOR et M^{lle} ALLINNE ont montré que l'on retrouvait le sulfathiazol dans le

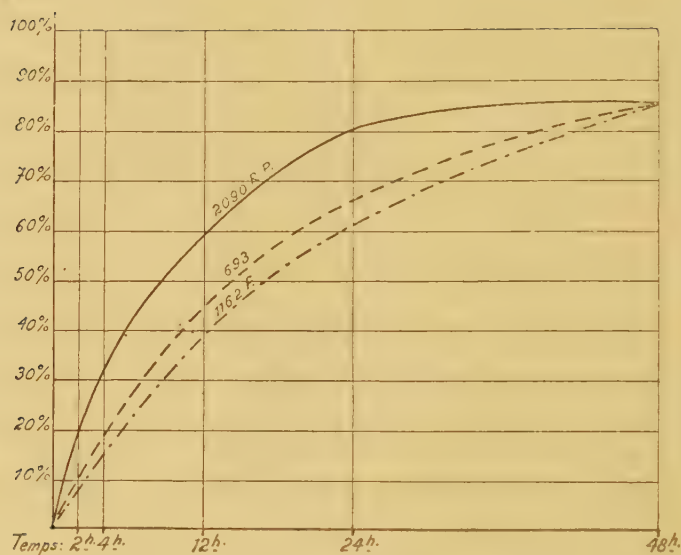
lait, et que sa concentration chez des sujets ayant absorbé une dose moyenne en 24 heures a été à la vingt-quatrième heure de $1/3$ de la concentration sanguine.

Par contre, dans les mêmes conditions, le taux est de $2/5$ dans le liquide d'ascite.

Elimination

L'élimination du sulfathiazol est rapide, beaucoup plus rapide que celle de la sulfapyridine. GATÉ et CUILLERET ont pu constater que le 2090 passe dans les urines dès la trentième minute qui suit la prise, et que l'élimination est maxima vers la troisième heure de la prise. L'élimination se poursuit alors en décroissant régulièrement pendant 48 heures. Mais, pendant les 24 premières heures, plus des $2/3$ de la dose absorbée sont éliminés par les urines.

GOURNAY, M^{lle} MOLITOR et M^{lle} ALLINNE ont noté que l'élimination semblait se faire mieux après administration de la drogue par voie intra-musculaire. L'élimination est de 91 % en 24 heures et 95 % en 48 heures, tandis qu'elle n'atteint que 77 % et 82 % après administration *per os*. Le produit ne s'accumule donc point. Les courbes suivantes montrent bien que l'élimination du sulfathiazol est plus rapide que celle du 693 et du 1162 F.



Courbes figurant l'élimination du 2090 R.P., du 693, du 1162 F. en fonction de la dose absorbée et du temps.

Pour BICKEL, P. GAYE, GATÉ et CAILLERET, le sulfathiazol n'existe qu'en très petite quantité sous forme de conjugué dans les urines. CÉLICE, GRENIER, FALLOT en trouvent plus les premiers jours, beaucoup plus qu'il n'y en a dans le sang; aussi pensent-ils qu'il ne s'agit pas d'une simple excrétion, mais que le rein transforme le produit en conjugué. GOURNAY, M^{lle} MOLITOR et M^{lle} ALLINNE trouvent dans les urines 20 % de composé acétylé dans les pre-

mières 24 heures ou au-dessous. Pendant les secondes 24 heures, la quantité de conjugué reste inférieure à 30 %. Pendant les troisièmes 24 heures, alors que la quantité de sulfathiazol éliminée est extrêmement faible, la quantité de composé acétylé atteint 50 %. Ces auteurs admettent que la quantité moyenne de conjugué dans l'urine reste aux environs de 30 %, et ils font remarquer qu'avec les sulfamidés étudiés jusqu'à présent, on avait trouvé des quantités de conjugué plus considérables, le double environ de celles que l'on trouve avec le 2090.

Les urines, au cours du traitement par le sulfathiazol, quelle que soit la valeur initiale de leur Ph, restent très acides pendant et après la cure de 2090.

GATÉ et CUILLERET ont signalé l'apparition de dépôts pulvérulents, voire même de petits cristaux dans les urines émises au cours des 24 heures qui suivent le traitement. Mais ils font bien remarquer que ces urines sont toujours limpides lors de l'émission, et que les cristaux ne sont apparus que dans la demi-heure ou l'heure qui suit la miction, en laissant les urines se refroidir à l'air. Ils sont d'ailleurs irréguliers dans leur production, et le nombre de cas où ils ont été observés est relativement restreint.

Nous savons bien toutefois que les sulfamides en général s'éliminent dans l'urine à l'état de sursaturation. Dans le cas du sulfathiazol, on peut trouver 8 grammes par litre, alors que la solubilité est de 1 gr. 40 par litre. Une partie du produit en sursaturation précipite dès l'émission. Il y a donc deux « zones » dans cette sursaturation : une zone instable qui précipitera après refroidissement des urines ; une zone stable qui constitue la sursaturation proprement dite. La concentration limite entre ces deux zones est aux environs de 5 grammes. Si l'on alcalinise le sujet, par ingestion de bicarbonate de soude, cette concentration limite passe à 7 gr. 50. C'est P. DUREL et M^{lle} ALLINNE qui ont étudié ces modifications de l'élimination du sulfathiazol après ingestion de bicarbonate de soude.

Toxicité

Nous avons vu, par l'étude de l'expérimentation faite sur l'animal, que la toxicité du sulfathiazol était particulièrement faible. Mais on ne peut conclure de ce fait qu'il en soit de même pour l'homme. Aussi l'administration du 2090 a-t-elle été faite avec précautions et a-t-elle provoqué une étude attentive de tous les phénomènes pathologiques qui pouvaient survenir au cours du traitement.

En Suisse, GSELL a eu l'occasion de traiter de nombreux malades avec des doses journalières de 8 à 12 grammes. Il ne signale pas d'accidents graves. Quant au pourcentage des accidents secondaires toxiques, il le considère comme minime. « En tout cas, écrit-il, il n'est pas plus fréquent que chez les autres sulfamidés connus jusqu'ici, et surtout il est beaucoup moins que pour la sulfamido-pyridine, car les troubles gastriques toxiques font pratiquement défaut. »

Cet auteur signale comme manifestation secondaire la plus fréquente, un exanthème légèrement bulleux, souvent du genre de l'érythème noueux. Il survient en général chez les malades qui sont enclins à d'autres symptômes toxiques. En outre, certains sujets ont présenté de la cyanose, et surtout une fièvre médicamenteuse. GSELL signale aussi une inflammation passagère de la conjonctive et de la sclérotique.

BICKELL insiste aussi sur les éruptions médicamenteuses, qui sont nettement plus fréquentes avec le sulfathiazol. Il les a observées dans 28 % des cas. Elles surviennent dans la règle du cinquième au neuvième jour du traitement. Leur siège de prédilection est au niveau des genoux, des coudes, à la face postérieure des avant-bras et sur le dos des mains. Plus rarement, on les voit sur le thorax et

l'abdomen. Elles prennent le plus souvent l'aspect d'un érythème morbilliforme. Il s'agit alors de taches de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre, s'unissant par confluence en plaques irrégulières, exceptionnellement prurigineuses.

En Amérique, P.-H. LONG, HAVILANT EDWARDS et BLISS ont étudié les manifestations toxiques chez les malades adultes traités par la sulfamidothérapie au Johns Hopkins Hospital. Leurs statistiques portent sur 1.000 malades traités par la sulfamide, 297 par la sulfapyridine, 291 par le sulfathiazol. Le tableau suivant résume leurs observations. Les renvois 1 et 2 dans la colonne signifient :

1 : Réaction toxique en présence de laquelle il est préférable d'arrêter le traitement. Boissons abondantes;

2 : Réaction toxique impliquant impérativement la cessation du traitement. Boissons abondantes.

Il faut noter, parmi les accidents décrits, un phénomène d'intolérance qui n'a été observé qu'avec le sulfathiazol et d'une façon relativement fréquente (4 % des cas). Il s'agit d'une injection de la conjonctive et de la sclérotique qui est parfois si prononcée qu'elle donne à l'œil l'aspect d'un œillet rouge (*Pink eye*).

RÉACTIONS	AVEC SULFANILAMIDE	AVEC SULFAPYRIDINE	AVEC SULFATHIAZOL
Nausées - vomissements..	Très fréquents.	Fréquents.	Rares.
Vertiges	Fréquents.	Fréquents.	Rares.
Psychoses (1).	0,6 % apparaissent au début du traitement.	0,3 %. Précoces.	Pas signalé jusqu'ici.
Névrites (2) ..	Très rares.	Pas signalé.	Pas signalé.
Cyanose	Fréquente - Précoce ou tardive.	Assez fréquente. Précoce ou tardive.	Rare.
Acidose (1) ..	1,9 %. Précoce ou tardive. Peut être prévenue par boissons alcalines.	Pas signalé.	Pas signalé.
Fièvre (1)....	10 %. A toute époque du traitement, mais surtout du 5 ^e au 9 ^e jour.	4 %. Surtout du 5 ^e au 9 ^e jour.	10 %. Du 5 ^e au 9 ^e jour.
Eruptions cutanées (1) ..	1,9 %. Formes variées. A toute période du traitement, mais principalement du 5 ^e au 9 ^e jour.	2 %. Formes variées. A toute période du traitement mais principalement du 5 ^e au 9 ^e jour.	5 %. Formes variées. Type nouveau fréquent 5 ^e au 9 ^e jour.
Hépatites (2) ..	0,6 %. Précoces ou tardives.	Jamais vu par l'auteur mais signalée.	Jamais signalée.
Leucopénie avec granulopénie (2) ..	0,3 %. Précoce ou tardive.	0,6 %. Précoce ou tardive.	1,6 %. Précoce ou tardive.
Agranulocytose aiguë (2)	0,1 %. Apparaît du 14 ^e au 40 ^e jour.	0,3 %. Du 14 ^e au 40 ^e jour.	Pas signalée.
Anémie hémolytique progressive ..	3 %. Précoce ou tardive.	Rare.	Pas signalée.
Anémie hémolytique aiguë (2)	1,8 %. Apparaît du 1 ^{er} au 5 ^e jour.	0,6 %. Du 1 ^{er} au 5 ^e jour.	Pas signalée.
Hématurie (1)	Pas signalée.	8 %. Généralement précoce.	2,5 %. Généralement précoce.

RÉACTIONS	AVEC SULFANILAMIDE	AVEC SULFAPYRIDINE	AVEC SULFATHIAZOL
Anurie avec azotémie (2)	Pas signalée.	0,3 %. Généralement du 1 ^{er} au 10 ^e jour.	0,7 %. Généralement du 1 ^{er} au 10 ^e jour.
Hyperleucocytose (1)	Accompagne généralement l'anémie hémolytique aiguë.	Accompagne généralement l'anémie hémolytique aiguë.	Pas signalée.
Injection de la cornée et des conjonctives (1)	Pas signalée.	Pas signalée.	4 %. Peut accompagner les éruptions et la fièvre du 5 ^e au 9 ^e jour.
Purpura hémorragique (2)	Pas vu par l'auteur mais signalé.	Pas vu par l'auteur mais signalé.	Jamais signalé.
Troubles de l'ouïe et de la vision (1)	Rares.	Rares.	Pas signalés.
Ictère (2)	Accompagne l'anémie hémolytique aiguë ou les hépatites.	Accompagne l'anémie hémolytique aiguë ou les hépatites.	Pas signalé.
Douleurs articulaires (1).	Signalées.	Pas signalées.	Signalées. Accompagnant les éruptions cutanées.
Stomatites*(1).	Rares.	Pas signalées.	Pas signalées.
Troubles gastro-intestinaux (1) ..	En deux occasions. Saignements intestinaux, rarement diarrhée.	Rares.	Pas signalés.

GATÉ et CUILLERET ont administré dans 41 cas une dose de 9 grammes en 24 heures. La tolérance a été excellente. « Aucun incident, écrivent-ils, n'a été pratiquement relevé, comme il en est signalé au cours de la sulfamidothérapie. Aucun trouble

digestif, même minime. Pas de céphalée, pas d'asthénie, pas de cyanose, pas de poussée thermique, même éphémère, aucune éruption cutanée, aucun trouble du sommeil. » De plus, ces auteurs ont pratiqué plusieurs séries de numérations globulaires avant la cure, à la fin de la cure, et 24 à 36 heures après l'arrêt du traitement; elles ont permis de constater que la médication massive de 9 grammes n'a pas d'influence sur les globules rouges et n'entraîne qu'une légère diminution très passagère des globules blancs. Dans plusieurs cas, ils ont observé la présence de nombreux spermatozoïdes dans les sécrétions urétrales prélevées au cours du traitement et après la cure. Ils étaient normalement constitués et sans altération apparente.

L'étude des fonctions rénales a particulièrement retenu l'attention de différents auteurs. LONG signale une hématurie légère due à la précipitation dans les voies urinaires de cristaux d'acétylsulfathiazol.

J.-H. HARNETT en signale une autre au cours du traitement d'une pneumonie.

BICKEL fait remarquer que ces accidents sont évités facilement si l'on a soin d'administrer des quantités importantes de liquide.

Pierre DUREL a particulièrement suivi le comportement du rein chez les malades de Saint-Lazare à

qui l'on a donné du sulfathiazol. On a fait à chacune des malades, entre autres examens, un dosage d'urée, une constante d'Ambard et une épreuve de la P. S. P. avant et après traitement. Le dosage d'urée n'a montré aucune modification du taux de l'urée dans le sang. Seule la constante d'Ambard a présenté quelquefois une légère modification dans le sens de l'élévation, coïncidant avec une diminution de l'élimination de la P. S. P. Par ailleurs, le traitement a été très bien supporté.

HEGGLIN a observé un cas d'anurie apparue chez une femme de 60 ans après absorption de 33 grammes de 2090.

Enfin, CÉLICE et GAUTHIER ont vu guérir une endocardite infectieuse après l'ingestion de plus de 100 grammes de 2090 RP sans altération de la constante d'Ambard.

Les auteurs américains SPINK et HANSEN trouvent les accidents suivants sur un groupe de 100 malades :

Dermatite,	9
Nausées et vomissements	6
Rétentions uréiques et oligurie	1
Forte hématurie	1
Fièvre médicamenteuse	2
Brûlures et picotements des yeux	2
Injection de la conjonctive	1
Anémie.	1

Quant aux accidents graves, tels que l'agranulocytose, certaines anémies, lésions toxiques du foie, lésions nerveuses, il n'en est pas signalé encore. Toutefois, W. PULVER cite une observation dans la Schw. Med. Woch. (14 sept. 1940) où l'enfant G... R..., âgé de 8 ans, a présenté une agranulocytose pendant 8 jours. Cette agranulocytose a guéri après trois transfusions et l'administration de pentanucleotide. Notons, pour avoir une idée de la fréquence de cette grave complication dans la sulfamidothérapie, que les observations d'agranulocytose dues au 693 se montent à une vingtaine, dont la moitié seulement ont été mortelles.

Mode d'action

Il est encore mal connu, comme d'ailleurs celui des sulfamidés en général. A la théorie des Américains, pour qui la concentration du produit dans le sang est l'élément essentiel, s'oppose l'opinion généralement admise en France (MAYER, Pierre DUREL, GOURNAY, etc) qui tend à conférer l'activité du médicament à son produit d'oxydation hydroxylaminé. Le sulfathiazol est le sulfamidé qui passe le plus mal dans le L. C. R., disent GOURNAY, M^{lle} MOLITOR et M^{lle} ALLINNE, et c'est le produit qui paraît le plus actif dans les méningococcies. Il ne s'agit donc pas

tant de la concentration du produit dans le sang que des facultés d'oxydoréduction de l'organisme qui transforment ce produit, au voisinage même des germes, en sa forme active bien qu'instable d'hydroxylamine.

ETUDE CLINIQUE

Les résultats cliniques de l'emploi du sulfathiazol ne sont pas encore particulièrement nombreux; cependant, ils sont suffisants pour que l'on puisse porter une conclusion définitive quant à l'efficacité du 2090 RP sur certains germes. Nous grouperons ces résultats d'après les germes contre lesquels l'activité du médicament a été essayée. Puis nous exposerons un certain nombre d'observations cliniques que nous avons recueillies et qui constitueront notre contribution personnelle à l'étude clinique du sulfathiazol.

Gonococcies

La thérapeutique sulfamidée antigonococcique a débuté par le 1162 F, qui devait être employé pour les urétrites associées ou non aux grands lavages. Le Dagénan devint ensuite le médicament antigonococcique le plus usité, et l'est encore. Pierre DUREL a montré que le Dagénan permettait le traitement

sans lavages. Avec le sulfathiazol, une période nouvelle s'ouvre, en ce sens que ce médicament apporte une simplification considérable de la thérapeutique, avec des résultats qui n'ont jamais été obtenus jusqu'ici.

Certes, le sulfathiazol est suffisamment bien toléré pour que l'on puisse l'utiliser pendant une huitaine de jours à des doses supérieures à celles du Dagénan. Mais le principal intérêt du médicament tient aux résultats obtenus par l'administration *d'une seule dose* pendant les 24 premières heures.

Cette méthode est celle que préconisent GATÉ et CULLERET sous le nom de traitement minute de la blennorrhagie aiguë.

Après avoir employé d'abord une dose de 9 grammes répartie en 24 heures, ces auteurs ont observé qu'une dose unique de 5 grammes suffisait. Voici comment ils procèdent.

Le diagnostic étant bien établi, le malade absorbe une dose unique de 5 grammes en une fois.

24 heures après, prélèvement et examen microscopique.

48 heures après, nouveau contrôle microscopique. S'il est négatif, nitrage avec une solution à 1 % et épreuve de la bière.

4 jours après cette épreuve, nouveaux examens. S'ils sont négatifs, nouveau nitrage.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Les phénomènes douloureux cessent dès les premières heures du traitement;

L'écoulement se tarit en général 24 heures après la prise du médicament;

Et surtout les gonocoques disparaissent vers la septième heure qui suit la prise du médicament.

Sur les 23 cas présentés par GATÉ et CUILLERET, à savoir 15 blennorragies masculines et 8 féminines, deux échecs sont notés.

Ces résultats se rapprochent de très près de ceux de VON NIESCHER publiés dans la *Schweizerischen Medizin Wochenschrift* du 29 juin 1940, qui enregistre 80 guérisons sur 82 malades, en donnant une dose unique de 5 grammes en une seule fois.

P. DUREL emploie le sulfathiazol dans les urétrites gonococciques aux doses suivantes :

5 grammes pendant 2 jours;

4 grammes pendant 2 jours;

3 grammes pendant 2 jours.

L'urétrite aiguë récente, les cervico-vaginites aiguës, les ophtalmies à gonocoques, sont les meilleures indications du traitement par le sulfathiazol.

Le traitement local ne sera mis en œuvre que dans les urétrites à rechute avec petit foyer local, ou dans la blennorragie féminine chronique.

GSELL, en Suisse, emploie le 3714 Ciba selon le schéma préconisé par DUREL pour le 693 :

3 jours 3 grammes par jour;
2 jours 2 grammes par jour;
3 jours 1 gramme par jour;

et obtient, du deuxième au quatrième jour du traitement, une cessation généralement brutale de l'écoulement et disparition des gonocoques.

H. GOUGEROT et L. GROLLET préconisent un « traitement express » dans lequel ils associent au sulfathiazol 1 gr. 50 d'uroformine et une injection de 4 cc. de propidon. Ils n'ont obtenu que 25 échecs sur 500 blennorragiques traités.

CÉLICE, WEILL SPIRE et FALLOT ont publié à la Société Médicale des Hôpitaux 11 cas d'urétrites à gonocoques traitées par le sulfathiazol, à l'exclusion de toute autre thérapeutique. Dans leurs observations, l'écoulement diminue et tarit de la cinquième à la trentième heure qui suit l'absorption du sulfathiazol. Les gonocoques ont disparu en moyenne au bout de onze heures de traitement. Parmi ces malades, certains avaient été traités sans succès par un autre composé sulfamidé. Un seul était blennorragique depuis 48 heures. Les autres l'étaient depuis un temps variant entre 6 et 35 jours.

En Amérique, MAHONNEY, WALCOTT et VAN SLYKE publient les résultats suivants :

Sur 79 cas d'urétrites suivis, 72 succès. Sur 32 malades traités sans succès par d'autres sulfamidés, 29 furent guéris. Le pourcentage de guérison n'a pas été meilleur chez les malades recevant une posologie élevée que chez ceux recevant une posologie normale.

BICKEL signale un cas de rhumatisme gonococcique aigu du genou avec présence de gonocoques dans l'épanchement. La température est tombée à la normale en 48 heures, et la régression de la tuméfaction articulaire, manifeste dès le second jour du traitement, était complète après une semaine, ceci avec un total de 26 grammes de sulfathiazol.

Par contre, SPINK et HANZEN, essayant le 2090 RP dans un grand nombre d'affections, notent des résultats minimes dans les arthrites gonococciques.

Dans la gonococcie féminine, DUREL a obtenu d'excellents résultats dans son service de Saint-Lazare sur les cervicites purulentes.

En résumé, le sulfathiazol se montre particulièrement actif contre le gonocoque. Les doses supérieures à celles du Dagénan que l'on peut donner, permettent d'obtenir les résultats plus rapides avec moins de danger de complications.

En cas d'absorption de fortes doses, tous les auteurs recommandent de donner aux malades des boissons abondantes. Le rôle joué par les boissons abondantes semble aux auteurs américains très important, puisqu'ils les recommandent très spécialement, même quand la dose du médicament n'atteint que 2 grammes par jour.

Colibacillose

S'il est un germe qui jusqu'ici échappait à l'action thérapeutique médicamenteuse, c'est bien le colibacille. Non pas que les sulfamides n'aient eu que des échecs vis-à-vis de ce germe. KENNY, JOHNSTON et HOELLER, LONG et BLISS, COKKINS, WEINGARTEN, MYRTIL, J. BLOCH, LEREBoullet, PALAZZOLI ont utilisé divers sulfamides et obtenu des succès certains. Mais les résultats obtenus ont été par trop inconstants. Sans pouvoir expliquer l'activité du 2090 RP sur le colibacille en particulier, GOURNAY et M^{lle} MOLITOR ont souligné la constance des résultats obtenus avec ce produit. Ils ont présenté 8 observations particulièrement éloquentes à la Société Médicale des Hôpitaux. Il s'agit de malades particulièrement suivis, qui n'ont jamais présenté de récidives. Les doses employées ont été relativement faibles, puisque le total n'a jamais dépassé 12 gram-

mes en 3 ou 4 jours. Dans une seule observation, 8 jours furent nécessaires pour obtenir la disparition du colibacille dans les urines.

SPINCK et HANZEN signalent sans préciser des résultats favorables obtenus dans 13 cas sur 20 dans des infections urinaires à streptocoques hémolytiques, à staphylo, à protéus et à colibacille.

GSELL a vu dans les infections urinaires à colibacille, non seulement une disparition rapide de la fièvre dans les pyélites, mais a pu également faire disparaître les bactéries de l'urine en l'espace d'une à deux semaines dans des cas de coliuries persistantes, où des désinfectants usuels avaient échoué. Cet auteur fait remarquer que l'action optima, contrairement à ce qui se passe dans l'ensemble des infections aiguës, ne paraît pas être atteinte par une thérapeutique à hautes doses de courte durée, mais plutôt en maintenant dans l'urine de façon continue, pendant un temps suffisant, une concentration pas très élevée. C'est ainsi qu'il a pu guérir une cystite à colibacille en une à deux semaines, en maintenant continuellement une concentration urinaire de seulement 50 à 150 milligrammes pour 100.

CÉLICE, L. GOUGEROT et P. CHASTAUD ont présenté à la Société Médicale des Hôpitaux une série d'observations d'affections à colibacille rapidement

guéries par l'ingestion de petites doses de sulfathiazol (2 à 3 grammes par jour).

Nous avons nous-même recueilli dans le service de la maternité de l'Hôpital de Montfermeil plusieurs cas de pyélonéphrites à colibacille (observations n° 3, n° 4, n° 5).

Etant donné les résultats obtenus jusqu'ici par tous les autres agents thérapeutiques, il est incontestable que le sulfathiazol trouve dans le traitement des colibacilloses un de ses plus beaux succès.

Méningococcies

GSELL fait justement remarquer que, dans l'appréciation de l'activité d'un médicament sur la méningite cérébro-spinale épidémique, il faut être particulièrement prudent. Cette maladie, en effet, est plus que toute autre sujette à voir son cours se modifier d'une façon inattendue. L'ensemble des observations de méningites traitées par le sulfathiazol publiées jusqu'à ce jour, montre une telle concordance dans les résultats que l'efficacité de ce sulfamide semble s'imposer.

GSELL cite 7 méningites (2 adultes et 5 enfants) qui ont guéri. Il n'a employé de sérum que dans un seul cas. Les méningocoques ont disparu du L. C. R. en deux à six jours.

GOURNAY et M^{lle} MOLITOR ont publié deux cas de méningite particulièrement graves.

Dans le premier, s'il s'agit d'un malade de 48 ans, éthylique en mauvais état général, et dont la guérison biologique fut obtenue en 36 heures.

Dans le second, le malade, âgé de 50 ans, atteint d'une forme comateuse, ne toléra pas pendant douze heures l'administration orale du médicament. Par la voie intra-musculaire d'abord, puis orale ensuite, on obtint en 48 heures la disparition complète des méningocoques du L. C. R., et rapidement ensuite la guérison clinique.

La faible concentration à laquelle le produit fut retrouvé dans le L. C. R. a fait conclure à ces auteurs que le sulfathiazol présente une activité particulièrement grande.

CÉLICE, GRENIER et FALLOT ont constaté l'efficacité de ce médicament au cours d'une méningococcémie, de deux méningites cérébro-spinales et d'une septicémie ayant l'allure d'une méningococcémie, mais dont la nature bactériologique n'a pas pu être déterminée. Voici leurs observations :

OBSERVATION I

Al... (Pierre), vingt-cinq ans, entre le 23 mai, pour fièvre et céphalée, ayant commencé brutalement. Il présente une nodosité violacée sur la cuisse droite. Le 24, la tem-

pérature est à 37° le matin, 38°4 le soir; des arthralgies des genoux, des tibio-tarsiennes et des doigts se manifestent. Une hémoculture est faite, qui montrera, trois jours après, la présence de diplocoques Gram négatif, dont l'identification (faite par le médecin commandant Labougle, que nous tenons à remercier ici) sur milieux sucrés et par agglutination, révélera, le 31 mai, la nature de méningocoques C.

Le 25, l'éruption se généralise, prédominant aux membres inférieurs (très nombreuses nodosités violacées très douloureuses, petites taches purpuriques isolées, petits éléments papulovésiculeux et taches érythémateuses à bords déchiquetés). La température, de 38° le matin, atteint 39°4 le soir; de la splénomégalie est notée. Le 26, un examen de sang montre : 5.200.000 globules rouges, 12.000 globules blancs; polynucléaires neutrophiles, 96 p. 100; monocytes, 3; lymphocyte, 1; 150.000 plaquettes; temps de saignement, quatre minutes trente secondes; temps de coagulation, sept minutes; signe du lacet négatif. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. Persuadés qu'il s'agit d'une méningococcémie, nous mettons le malade au traitement par le 2090 R.P., à raison de 6 grammes par vingt-quatre heures.

La température atteint 39°6, le 26 au soir; le traitement est commencé le 26, à 18 heures : 1 gramme à 18 heures, 1 à 19 heures, puis 0 gr. 50 toutes les trois heures. Le lendemain matin 27, la température est tombée en quatorze heures à 36°7, après l'ingestion de 4 gr. de médicament; elle se maintient depuis définitivement entre 36° et 37°. En même temps, les douleurs articulaires s'amendent, les éléments cutanés se flétrissent et les nodosités deviennent moins saillantes.

Le 28, l'atténuation des phénomènes arthralgiques et cutanés continue. Le 29, il n'y a plus de douleurs, l'éruption disparaît de plus en plus, un examen montre :

4.650.000 globules rouges, 7.000 globules blancs; polynucléaires neutrophiles, 71 p. 100; éosinophiles, 4; monocytes, 11; lymphocytes, 14.

Par prudence, la médication a été continuée, malgré la chute rapide de la température et l'apyrexie, deux jours encore à 6 grammes, puis en diminuant la dose de 1 gramme par jour pendant cinq jours jusqu'au 2 juin. Les urines sont restées normales sans cristallisation du 2090 R.P. pendant la durée du traitement, la diurèse fut maintenue abondante par des boissons alcalines; la crise polyurique vraie eut lieu cinq jours après le début du traitement.

OBSERVATION II

Gu..., quarante ans, entre le 26 juin au troisième jour d'une infection caractérisée par de la fièvre, de la céphalée, des vomissements; de l'agitation motrice, de la raideur de la nuque avec rétention d'urines. La ponction lombaire ramène un liquide purulent contenant de nombreux méningocoques. Aucune thérapeutique intrarachidienne n'est pratiquée. Des boissons abondantes, des injections de sérum glucosé et chloruré accompagnent l'ingestion de comprimés de sulfamidothiazol qui est donné à raison de 10 grammes le premier jour, 8 grammes les deux jours suivants, 6 grammes deux jours ensuite. La température est à 37°, le cinquième jour; les signes méningés ont disparu le quatrième jour du traitement qui est continué encore par 4 grammes pendant deux jours et 2 grammes les deux derniers jours. Dès le deuxième jour, le liquide céphalo-rachidien était stérile.

OBSERVATION III

L..., trente-cinq ans, entre le 9 juin pour méningite cérébro-spinale avec coma, troubles des sphincters, qui sera bactériologiquement confirmée par la ponction lombaire. Aucune thérapeutique intrarachidienne n'est faite. Un traitement identique à celui du malade précédent est mis en œuvre. Le deuxième jour, le liquide céphalo-rachidien ne contient pas de microbe, la température est à 37° le quatrième jour.

OBSERVATION IV

Nad..., vingt-cinq ans, entre le 2 mai pour une septicémie caractérisée par une température à grandes oscillations de 37°2 à 40°, céphalée, douleurs généralisées sans phénomènes d'arthrite nets, légère splénomégalie et éruption consistant en plaques d'allure urticarienne durant plusieurs jours et en papules disséminées sur tout le corps. L'hémoculture sur bouillon simple est négative. La température continue ses oscillations. Le malade est mis le même jour que Al... (obs. I) au même traitement et aux mêmes doses. Dès le lendemain de la première ingestion de 2090 R.P., aussi brutalement que pour Al..., la température est à 37° et y reste. Il faut noter cependant l'apparition d'une petite réaction urticarienne sans fièvre au bout de quarante-huit heures, mais la guérison se maintient. La crise polyurique a lieu le cinquième jour du traitement.

OBSERVATION V

Car..., quarante ans, médecin, est soigné dans le service pour une infection typhique à fièvre entre 39°5 et 40°, pour laquelle les hémocultures et les sérodiagnostics aux

Eberth paratyphiques A et B se montrent à plusieurs reprises négatifs; la constipation, les sueurs, l'apparition d'éruption disséminée sur les membres et le tronc, le délire accentué, la splénomégalie, la réaction de Weil-Félix d'abord positive au 1/80, puis au 1/400, les antécédents (débarquement récent en France en provenance d'une région infestée), la concomitance et la similitude de l'infection constatée chez un sujet provenant de la même unité (chez lequel la réaction de Weil-Félix a été positive au 1/600, et dont la maladie s'est terminée par la mort), font porter le diagnostic de typhus exanthématique. Le taux d'urée sanguine est à 0 gr. 40. Nous donnons du 2090 R.P. aux doses quotidiennes successives de 10 grammes, 8 grammes, 6 grammes, 5 grammes et 4 grammes pendant quatre jours. Le taux d'urée monte jusqu'à 0 gr. 55; mais la température baisse progressivement et atteint 37° le dernier jour du traitement, alors que tous les signes d'infection, d'éruption et de délire ont disparu.

En Suisse, MAIER CONRAD et W. PULVER signalent des résultats satisfaisants. Les méningocoques ont disparu en 3 à 7 jours du L. C. R. PULVER, qui a traité 23 méningites par le sulfathiazol, pense que la dose de 12 à 20 grammes donnée dans un délai de 4 à 7 jours représente le minimum de l'action efficace, et qu'en cas de complications intercurrentes il ne faut pas hésiter à augmenter les prises.

L'observation n° 7 est celle d'une méningite cérébro-spinale que nous avons recueillie dans le service du Docteur GOURNAY, à l'Hôpital de Montfermeil.

*
**

Tels sont les faits cliniques. Un autre fait non moins réel consiste en la faible teneur du L. C. R. en sulfathiazol. De la contradiction qui semble exister entre les résultats thérapeutiques et la faible concentration du 2090 RP dans le L. C. R., quelques auteurs américains tirent une conclusion assez injustifiée. C'est ainsi que CAREY écrit que, dans les méningites, le sulfathiazol ne devrait pas être employé, car sa concentration dans le L. C. R. n'atteint que 10 à 30 % de celle des autres humeurs de l'organisme. C'est poser là tout le problème du mode d'action du sulfathiazol, et c'est même en partie le résoudre, puisque l'effet clinique montre que la guérison n'est pas sous la dépendance de la concentration du produit dans le L. C. R. C'est la théorie généralement soutenue en France. L'effet thérapeutique semble dû à la production d'hydroxylamine au voisinage même du germe, et non à la concentration du produit dans le L. C. R.

Pneumococcies

La première étude d'ensemble parue sur l'action du sulfathiazol dans les pneumonies est celle de GSELL; elle porte sur 60 cas. Les résultats sont élo-

quents. On voit le tableau clinique se transformer en 12, 24 ou plus rarement 48 heures. La température tombe soit brusquement, soit en lysis, l'état général du malade s'améliore. Sur ces 60 cas, GSELL ne compte qu'un décès, chez un mongoloïde âgé de 10 ans.

Les avantages de l'emploi du sulfathiazol sont, pour cet auteur, les suivants :

— Fort abaissement de la mortalité : la mortalité moyenne des cas de pneumonie lobaire passe de 23 % à 1,7 %;

— Diminution des complications. Sur les 60 cas, il ne s'est produit aucun abcès pulmonaire, aucun empyème. Un seul cas de pleurite séreuse post-pneumonique est à signaler chez un enfant traité le sixième jour et atteint par ailleurs de paralysie infantile;

— Diminution de la durée de la maladie.

L'auteur insiste sur l'utilité d'entreprendre le traitement le plus tôt possible. Il faut en outre que ce traitement soit intense et de courte durée (3 ou 4 jours).

R. REHSTEINER observe que le produit est également très indiqué pour traiter les affections pulmonaires des nourrissons.

FRANK K., de la Société Allemande de Pédiatrie de Vienne, signale avoir traité des nourrissons pour

pneumonie et broncho-pneumonie aux doses de 1 gr. 50 par jour. Le médicament a été bien supporté. Sur 98 pneumonies, aucun cas mortel ni aucune complication. Sur 152 broncho-pneumonies, 110 sans complication et 9 cas mortels.

L'observation n° 1 que nous rapportons est celle d'un enfant de 11 mois 1/2 atteint de broncho-pneumonie. Les doses de 2 grammes par jour pendant 5 jours ont été parfaitement tolérées.

LOEFFLER constate que le sulfathiazol s'est montré pleinement efficace dans le traitement de la pneumonie. Cet auteur considère que la chute thermique en lysis serait plutôt un avantage. Les récidives seraient moins fréquentes qu'avec le Dagénan.

BICKEL a traité 6 pneumonies et 15 broncho-pneumonies avec les doses de 7 à 9 grammes le premier jour, 6 grammes les 3 jours suivants. La défervescence a été obtenue en moins de 24 heures après la mise en œuvre du traitement dans 5 cas de pneumonie. Dans les broncho-pneumonies, il a fallu 48 heures, ou même 3 ou 4 jours, pour obtenir une température normale. La mortalité sur les 21 cas traités a été de 1 malade seulement.

Enfin, SPINCK et HANZEN ont traité avec succès, par des doses de 5 à 8 grammes, un malade ayant présenté une méningite à pneumocoque.

Staphylococcies

Le sulfathiazol est actuellement le sulfamide qui agit le plus efficacement contre le staphylocoque.

POOL et COOK ont réussi à stériliser l'urine de malades infectés par le staphylocoque doré. Ils font remarquer toutefois que « la présence d'une obstruction à l'entrée de la vessie ou sur le passage de l'urine en un point quelconque du trajet urinaire est un obstacle que pas un produit ne peut vaincre ».

Les Américains W. DIETEL et K. KAISER publient une guérison complète en 3 semaines d'une méningite à staphylocoque doré, sans avoir dépassé une concentration sanguine de 3 mgr. 50 pour 100 cc., le médicament ayant été administré à l'aide d'une sonde.

SPINCK et HANZEN relatent ainsi leurs résultats : « 22 malades atteints de staphylococcie localisée furent traités selon deux méthodes. Dans la première, on s'efforça d'entretenir une sulfamidémie à 5 mgr. pour 100 cc; dans la seconde, le sulfathiazol fut employé localement (suspension dans de l'eau distillée, huile de foie de morue ou sérum physiologique). Le traitement buccal était associé au traitement local. Les résultats ont été nettement satisfaisants. » Les meilleurs résultats furent obtenus

par ces auteurs dans un groupe de 15 staphylococémies. Tous les patients guérissent, sauf un. « Nous pensons, concluent SPINCK et HANZEN, que le sulfathiazol est actuellement l'agent thérapeutique le plus efficace dans le traitement des septicémies staphylococciques. »

A ces résultats, il convient d'opposer un échec enregistré par GSELL dans 2 cas graves de septicémie à staphylocoque à culture sanguine positive.

Thomas S. P. FITCH cite un cas particulièrement intéressant. Il s'agit d'une fillette de 10 ans qui présenta un abcès épidual à staphylocoque doré. Une laminectomie draina l'abcès. Une septicémie fut décelée par la culture sanguine. Il fallut drainer chirurgicalement un empyème suppuré consécutif à une broncho-pneumonie métastatique et un abcès de la hanche dû au staphylocoque doré. Le sang a été stérilisé, et on a vu une apparence de guérison après un traitement considérable totalisant 231 gr. 40 de sulfathiazol pendant 17 jours. L'auteur signale qu'il n'y a pas eu de manifestations toxiques.

D'autres observations de l'action du sulfathiazol dans les septicémies à staphylocoque doré ont été publiées, notamment celles de CARROL, KAPPEL, JOHNS, GALLACHER et DI ROCCO. « Ces observations permettent d'espérer, dit BICKEL, que ce mé-

dicament aura, dans le traitement des septicémies staphylococciques, une efficacité supérieure à celle des autres dérivés de la sulfamide. »

WYSS CHODAT a obtenu une guérison rapide d'un furoncle de la lèvre supérieure avec 3 comprimés de Ciba 3714 le premier jour, et 6 les jours suivants.

C'est aussi un anthrax de la lèvre supérieure que nous avons observé et dont l'évolution a particulièrement été influencée par le 2090 RP (observation n° 2).

Enfin, CÉLICE et GOUGEROT ont signalé plusieurs cas de pyodermites favorablement influencées par des doses de sulfathiazol ne dépassant pas 3 grammes par jour.

CARROL, KAPPEL et B. LEWIS ont trouvé le produit très actif dans l'impétigo du nourrisson, et l'emploient localement. Ces auteurs insistent sur l'excellence des résultats obtenus par des applications locales sur les lésions staphylococciques de la peau.

L'observation n° 8 que nous présentons est celle d'une pyélonéphrite à staphylocoque que nous avons observée dans le service du Docteur CÉLICE.

Action sur les autres germes

Les observations cliniques concernant l'action du sulfathiazol sur le streptocoque sont rares et ne permettent encore de tirer aucune conclusion.

SPINCK et HANZEN citent le cas d'un malade atteint de *septicémie à streptocoque viridans* qui n'avait pas été influencée par la sulfamide et qui le fut par le sulfathiazol. Pendant ce traitement la température était normale et le streptocoque disparaissait du sang. Mais après le traitement, la fièvre reparut et le streptocoque fut retrouvé. Cependant, après de nouvelles cures, la température resta normale et le sang stérile.

Dans l'*érysipèle*, le résultat obtenu est le même qu'avec le Dagénan. L'observation n° 6 est celle d'un érysipèle traité et guéri par le 2090.

Aucun résultat n'a été obtenu par GSELL dans le traitement de 2 *méningites à bacille de Pfeiffer*.

Dans la *maladie de Bang*, le même auteur a pu arrêter en quelques jours un état fébrile qui durait depuis plusieurs semaines. Mais l'action n'a pas paru aussi rapide qu'avec le « Causyth » qui est presque spécifique de la maladie de Bang.

Par contre, BICKEL signale qu'un malade atteint de *fièvre ondulante*, due à *Brucella abortus bovis*, soigné sans succès durant des semaines par la vac-

cinothérapie, l'électrargol et le caussyth vit sa température descendre lentement à la normale après administration durant 6 jours consécutifs de 4 grammes de sulfathiazol. Le traitement fut continué à la dose de 2 grammes par jour durant 6 jours encore et il ne se produisit pas de rechute.

Dans la *tuberculose pulmonaire* ou dans les autres tuberculoses, le sulfathiazol est absolument inactif. Aussi, en présence d'une pneumopathie d'allure pneumonique qui ne cède pas au traitement, faut-il reviser son diagnostic et penser à la tuberculose.

La même efficacité se révèle dans les *maladies à virus* et dans la *grippe* en particulier. Aucun bon résultat n'a pu être noté non plus dans la polyomyélite épidémique.

CARROL, KAPPEL et LÉWIS, enfin, disent que le traitement local des *chancres à bacille de Ducret* par la pommade au sulfathiazol amène des guérisons spectaculaires.



OBSERVATIONS INÉDITES

Broncho-pneumonie

OBSERVATION N° 1

(Service du Docteur GOURNAY, à Montfermeil.)

Andrée B..., 11 mois 1/2, a présenté, le 30 novembre 1940, une éruption morbilliforme, coïncidant avec une rougeole de ses 3 sœurs.

Le 5 décembre, la température s'élève à 40°, tombe à 38° le lendemain, pour remonter à 40° le 7 décembre, date d'entrée à l'hôpital.

A l'examen, dyspnée avec battements des ailes du nez. A l'auscultation, un foyer de râles à la base gauche, un autre dans l'aisselle droite.

On donne, le 7 décembre, 2 grammes de 2090. Cette dose est répétée les quatre jours suivants, le 12 décembre 1 gramme. Soit en tout 11 grammes de 2090. Les comprimés sont donnés écrasés et mêlés à de la compote de fruits.

Dès le 9, une chute de la température se produit, qui se maintient le 10 à 38°, le 11 un nouveau clocher à 40°; le 12, la fièvre retombe à 38°; le 13 et les jours suivants, la température est normale, plus de signes d'auscultation.

L'enfant, qui présentait une cutiréaction négative, n'a été traitée que par le 2090 R.P. et des enveloppements sinapisés.

Anthrax de la lèvre supérieure

OBSERVATION N° 2

(Service du Docteur GOURNAY, à Montfermeil.)

M^{me} X..., infirmière à l'hôpital, 49 ans, présente, le 12 janvier 1941, une pustule sur fond érythémateux induré au niveau de la lèvre supérieure. Les jours suivants la tuméfaction grossit et s'étend entourée d'un œdème qui gagne la région temporale gauche, les paupières, le cou. La malade est hospitalisée. Glycémie 0,89.

Elle est mise au 2090 R.P. aux doses suivantes :

6 grammes le 13 janvier

6 — 14 —

5 — 15 —

5 — 16 —

5 — 17 —

Localement on fait 3 pulvérisations par jour avec la solution de Dakin.

Durant toute la maladie la température n'a atteint 38° que deux jours seulement, le bourbillon a été rapidement expulsé et la malade a pu quitter le service le 22 janvier, avec un état local complètement satisfaisant.

Colibacillose

OBSERVATION N° 3

(Service du Docteur PAREUX, à Montfermeil.)

Marcelle B..., 20 ans, enceinte de 4 mois 1/2, entre dans le service le 30 janvier 1941, pour des douleurs abdominales dans la fosse iliaque droite qui l'oblige à rester alitée.

C'est une malade très pâle qui a maigri récemment. Sa température est à 38°,1. On a pratiqué une appendicectomie en 1938.

Une numération globulaire est faite le jour même de son admission, qui montre une anémie à 2.400.000. Hyperleucocytose à 14.800. Série érythrocytaire : anisocytose assez marquée.

Dans les urines :

présence de très nombreux polynucléaires
altérés,

présence de très nombreux colibacilles à
l'examen direct.

On donne à cette malade 4 gr. de 2090 R.P., puis
6 gr. les 4 jours suivants, avec une médication anti-anémique.

Le 6 février, la formule sanguine est :

3.500.000 globules rouges,

11.000 — blancs,

Série érythrocytaire normale.

Dans les urines :

quelques polys altérés,

présence de cutiscommuné,

pas de colibacille.

La température est revenue à la normale dès le
premier jour qui a suivi le début du traitement,
les douleurs ont disparu.

OBSERVATION N° 4

(Service du Docteur PAREUX, à Montfermeil.)

Van S. J. Léonore, 27 ans, enceinte de 8 mois
et demi, entre dans le service le 28 janvier 1941. La

poche des eaux est rompue depuis le matin, l'examen systématique des urines montre :

Quelques leucocytes altérés.

Très nombreux colibacilles.

Les urines avaient une odeur nauséabonde. La température était à 38°. La malade est mise au 2090 le 30 janvier 1941, à raison de 4 grammes pendant 4 jours. Le 2 février, un examen d'urine ne permet pas de constater de colibacille. La température tombe progressivement.

OBSERVATION N° 5

(Service du Docteur PAREUX, à Montfermeil.)

M^{me} R... Francine, 38 ans, entre le 22 janvier 1941 dans le service parce que son médecin traitant lui a découvert une tumeur juxta-utérine gauche, semblant indépendante de l'utérus. Cette tumeur aurait grossi depuis 4 mois, la malade continuant à avoir ses règles ou plutôt des pertes irrégulières. Il s'agissait d'un kyste de l'ovaire gauche.

A son entrée, un examen cyto-bactériologique des urines a montré :

Albumine = 0

Sucre = 0

Très nombreux polynucléaires altérés.

Présence de très nombreux colibacilles.

La malade est opérée le 23 janvier 1941; le lendemain de l'opération la température s'élève à 37°,9 - 37°,7. On donne 6 grammes de 2090 R.P. pendant 4 jours, la température descend progressivement à la normale. Un examen d'urine, pratiqué le 27 janvier 1941, montre :

Nombreuses cellules épithéliales,

Rares leucocytes non altérés,

Absence de germes à l'examen direct,

— de colibacilles.

Le 3-2-41, un autre examen d'urine montre :

Absence de leucocytes,

— de germes à l'examen direct.

La malade quitte le service le 16 février 1941, avec une température normale.

Dans ces 3 observations, le médicament a été parfaitement toléré, notamment par la malade présentant une anémie marquée. La stérilisation des urines a été rapide.

Erysipèle

OBSERVATION N° 6

(Service du Docteur GOURNAY, à Montfermeil.)

M^{me} B... Marie entre, le 9 janvier 1941, avec un érysipèle de la face, ayant débuté le 4 janvier, au niveau de l'oreille droite. La plaque érysipélateuse typique occupe la partie droite du visage et s'étend autour de l'œil gauche. La température est à 38°,5.

Dès l'entrée dans le service, on donne 8 grammes de 2090.

Le lendemain 8 grammes. Puis chacun des jours suivants on a donné 6 grs, 6 grs, 4 grs, 4 grs, 4 grs, 2 grammes.

La température est tombée le troisième jour du traitement puis s'est maintenue à 37°,8 pendant 4 jours. La malade a quitté le service, guérie, le 18 janvier 1941.

Ici encore, les doses pourtant un peu élevées ont été parfaitement supportées.

Méningite cérébro-spinale

OBSERVATION N° 7

(Service du Docteur GOURNAY, à Montfermeil.)

L'enfant N... Yvette, âgée de 4 ans et demi, pesant 16 kgs 300, entre à l'hôpital le 28 novembre 1940, envoyée par son médecin pour symptômes méningés.

Depuis le 25 novembre, elle présentait de la céphalée, des vomissements en jet, avec courbature généralisée et constipation.

A son entrée, l'enfant se présente dans l'attitude en chien de fusil. Hostilité à l'examen, photophobie. Pas de paralysie oculaire.

A l'examen, contractures permanentes, kernig, raideur de la nuque. Bouquet d'herpes au niveau du menton, température à 39°,2.

On a donné les doses suivantes de 2090. Nous mettons en regard les températures quotidiennes :
4 gr. le 28 novembre. Température : 39° matin

	—	39°,2	soir
6 gr. le 29	—	37°,7	matin
	—	37°,8	soir
6 gr. le 30	—	37°,5	matin
	—	37°,5	soir

6 gr. le 1 ^{er} décembre	—	37°,2 matin
	—	37°,2 soir
1 gr. le 2	—	37°,2 matin
	—	37°,4 soir

Les ponctions lombaires ont donné les résultats suivants :

- la première faite le jour de l'arrivée à l'hôpital,
le 28 décembre 1940, à midi 15 :

liquide lactescent,
culot de centrifugation important,
polynucléaires altérés,
nombreux diplocoques gram négatif intra
et extra cellulaires (méningocoque à la
culture),
albumine : 1 gr. 10,
sucre : 0 gr. 05.

- le 29 décembre 1940, à 11 h. 30 :

liquide trouble,
nombreux polynucléaires altérés,
méningocoques peu nombreux, presque ex-
clusivement intra-cellulaires (culture).

- le 30 décembre 1940, à 10 h. 45 :

liquide légèrement trouble,
nombreux polynucléaires en général altérés,
très rares diplocoques gram négatif à l'exa-

men direct, extra cellulaires présentant la morphologie du méningocoque. Méningocoque à la culture, albumine : 0,22.

— le 1^{er} décembre 1940, à 9 h. 55 :

liquide très légèrement trouble,
quelques éléments cellulaires,
quelques rares leucocytes,
absence de méningocoque à l'examen direct,
culture négative,
albumine : 0,31.

Pyélonéphrite à staphylocoque

OBSERVATION N° 8

(*Service du Docteur CÉLICE, Hôpital Laënnec.*)

Marie-Louise T..., 33 ans, infirmière, a présenté, le 8 février 1941, au cours de ses règles, une rétention d'urine qui aurait duré pendant 2 jours et demi. La malade n'a pu uriner qu'après application de compresses chaudes.

— le 10, sont apparues des douleurs lombaires droites et dans la fosse iliaque droite. En même temps, les urines étaient troubles. Pas de polla-

kiurie ni de dysurie. Cet état persiste les jours suivants.

— le 13, un examen cyto-bactériologique des urines montre :

rarees cellules épithéliales,
assez nombreuses hématies,
très grandes quantités de polynucléaires,
nombreux cocci gram + ayant la morphologie du staphylocoque. Pas de gonocoque.

A ce moment, la malade présente une température de 38°,3 avec des douleurs lombaires droites très violentes, strictement localisées à la fosse lombaire.

On donne ce jour-là 3 grammes de 2090.

— le 14, les douleurs ont nettement diminué. Pas de points douloureux à la palpation.

Le 2090 est continué pendant 2 jours à 3 grammes par jour.

Un nouvel examen des urines, prélevées ce jour-là, montre encore la présence de cocci gram + qui, après ensemencement, se sont révélés être des staphylocoques blancs. Pas de coli, pas de B. K. Nombreux polys.

— le 16 et le 17, la malade a pris chaque jour 2 grammes de 2090.

- le 17, un nouvel examen des urines permet de constater la disparition complète des germes.
- le 20, on fait un examen radiologique qui ne révèle aucun calcul rénal ou vésical. La malade va bien, ne présente aucune douleur, ses urines sont claires. Un dernier examen cyto-bactériologique des urines montre :

de rares polynucléaires,
absence de germe.

La sensation de fatigue dont se plaint la malade, causée probablement par l'absorption du médicament, disparaît après un jour de repos.

CONCLUSIONS

I. — Le 2090 R.P. est 3 fois plus soluble dans l'eau que le Dagénan, 4 fois plus soluble que le 146 R.P.

IN VITRO

II. — Son action est bactériostatique et non bactéricide.

Elle est polyvalente.

La concentration minima active est d'un taux beaucoup plus faible que celle des autres sulfamides.

EXPERIMENTATION SUR L'ANIMAL

III. — Le 2090 R.P. est le moins toxique des sulfamides actuellement usités.

Il donne peu de conjugué dans le sang.

Il s'élimine mieux que le Dagénan.

Il est supérieur aux autres sulfamides dans les staphylococcies expérimentales.

Son efficacité égale celle du 693 dans les autres infections.

CHEZ L'HOMME

IV. — Le 2090 R.P. est mieux absorbé par le tube digestif que le Dagénan et la sulfamide.

Il donne très peu de conjugué dans le sang.

Il est beaucoup moins toxique que les autres sulfamides, ce qui permet de l'employer à plus fortes doses.

L'effet thérapeutique semble indépendant de la concentration du produit dans le sang ou le L.C.R.

Cet effet est dû probablement à la formation d'hydroxylamine.

CLINIQUEMENT

V. — *Gonogoccies* : Le sulfathiazol a une activité supérieure à celle du Dagénan, du fait de sa tolérance meilleure qui permet des doses plus élevées.

VI. — *Colibacillooses* : Le sulfathiazol est nettement supérieur aux autres sulfamides et son efficacité apparaît là comme constante.

VII. — *Méningococcies* : Son activité est égale à celle du Dagénan.

Elle est réelle dans les méningites cérébro-spinales malgré la faible teneur du liquide céphalo-rachidien en produit.

VIII. — *Staphylococcies* : Le sulfathiazol présente une activité très supérieure à celle du Dagénan, notamment dans les applications locales.

IX. — *Pneumococcies* : Dans les pneumonies le médecin pourrait hésiter entre le Dagénan et le sulfathiazol. Seule la meilleure tolérance plaide en faveur du sulfathiazol.

X. — *Envers les autres germes* : Le sulfathiazol s'est montré aussi actif que la sulfapyridine. Cependant des expériences répétées restent à faire, la polyvalence en clinique du sulfathiazol n'étant pas encore suffisamment étudiée.

Vu le Doyen :

BAUDOIN.

Vu le Président :

LEREBOULLET.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
MAURAIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ARNETT J. H. — Hématurie après traitement par le Sulfathiazol dans une pneumonie. — *J.A. M.A.*, n° 5, 3 août 1940, p. 362.
- BARLOW O. W. et HOMBURGER E. — Chimiothérapie spécifique des infections staphylococciques expérimentales par les dérivés thiazolés de la sulfanilamide. — *Proc. Soc. Exper. Biol. et Méd.*, 42, décembre 1939, p. 792-795.
- BERGER G. — Premiers résultats cliniques obtenus dans le traitement de la blennorragie masculine aiguë avec le 2 (p. amino-benzène-sulfamido) thiazol ou sulfathiazol ou 2090 R.P. — *Thèse Lyon*, 1940, Bosc et Riou, édit.
- BICKEL G. — La sulfanilamide et ses dérivés en thérapeutique. — *Lausanne*, juin 1940, Payot, édit., un vol. 156 p.
- BICKEL G. et GUYE P. — Considérations sur le traitement de la pneumonie par un nouveau dérivé de la sulfanilamide, le sulfathiazol

(3714 C). — *Rev. Méd. Suisse Romande*, n° 6, 25 mai 1940.

BRATTON et MARSHALL. — *Journ. of Biol. Chem.*, 128, 1939, p. 537.

CARROLL G., KAPPEL L., JONES L., GALLACHER F. W et DI ROCCO F. W. — Rapport de l'emploi clinique du Sulfaméthylthiazol dans la septicémie staphylococcique avec succès apparent. Rapport sur des expériences sur l'animal. — *Southern Med. J.*, 53, janvier 1940, p. 83-87.

CÉLICE J., WEILL-SPIRE R. et FALLOT. — L'emploi d'un nouveau dérivé sulfamidé, l'amino-benzène-sulfamidothiazol (2090 R.P.) dans les urétrites à gonocoques. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 mai 1940, in *Bull.*, 22 juillet 1940, p. 333.

CÉLICE J., GRENIER et FALLOT. — Sulfamidothiazol (2090 R.P.), méningococcies et autres infections. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 juillet 1940, in *Bull.*, 30 août 1940, p. 443.

CÉLICE J., GOUGEROT J. et P. CHASTAND. — Amino-benzène-sulfamido-thiazol (2090 R.P.) et infections à colibacilles. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 novembre 1940.

GUILLERET P. — Le traitement minute de la blennorragie aiguë par le 2090 R.P. — *Revue Méd. de France*.

DIETEL F. W. et KAISER A. D. — Méningite à staphylocoque doré traitée avec succès par le Sulfathiazol. — *J.A.M.A.*, vol. 115, n° 8, 24 août 1940.

DUREL P. — III^e Conférence de Chimiothérapie de la Blennorrhagie. — *Ministère de la Santé Publique*, 8 mars 1939 (*in La Phophylaxie anti-vénérienne*, mai 1939) et *Soc. Fr. Derm. Syph.*, 9 mars 1940.

DUREL P. — *La Thérapeutique Sulfamidée* un vol. 198 p., Baillière, édit., Paris, avril 1940.

EWINS, NEWBERRY et VIAUD. — Brevet du 3 juin 1938.

FITCH T. S. P. — Sulfathiazol et staphylocoques dorés. Absès épidual avec septicémie et pyémie. — *Arch. pediat.*, 57, février 1940, p. 119-124.

FOSBINDER et WALTER. — Dérivés sulfamidés des amines hétérocycliques. — *The Jl. Amer. Chemical Soc.*, vol. 61, n° 8, 9 août 1939, p. 2032.

GATE J. et CUILLERET P. — Traitement rapide de la blennorrhagie masculine aiguë par certains dérivés sulfamidés thiazoliques (2090 R.P. et 146 R.P.). — *Jl. Méd. Lyon*, 20 mai 1940.

GOURNAY S.S. et MOLITOR P. — Traitement de la méningite cérébro-spinale par l'amino-benzène-sulfamido-thiazol. — *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 17 mai 1940.

GOURNAY S.S. et MOLITOR. — Le 2090 R.P. dans la colibacillose. — *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 29 novembre 1940.

GOURNAY S.S., MOLITOR P. et ALLINNE M. — Etude physiologique chez l'homme de l'amino-benzène-sulfamido-thiazol. — *Bull. des Soc. Pharmacologiques*, septembre-octobre 1940.

GSELL O. — Chimiothérapie des maladies infectieuses aiguës par le Ciba 3714 (Sulfanilamidothiazol), pneumonies, blennorragies, méningites épidémiques. — *Schw. Med. Woch.*, n° 16, 20 avril 1940, p. 342-350.

HEGLIN R. — Des accidents de la sulfapyridine d'après l'expérience de la Clinique Médicale de Zurich). — *Schw. Med. Woch.*, 14 septembre 1940, p. 881-884.

HELMHOLZ H.F. — Effet bactéricide du Sulfathiazol et du Sulfaméthylthiazol sur les bactéries trouvées dans les infections urinaires. — *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic*, vol. 15, n° 5, 31 janvier 1940, p. 65.

LAWRENCE. — Action bactériostatique de trois dérivés thiazolés de la sulfanilamide sur les microbes en bouillon de culture. — *Proc. Soc. Expér. Biol. et Méd.*, vol. 43, n° 1, janvier 1940, p. 92.

LEUTHARDT F. — Questions médico-chimiques au cours du traitement par les dérivés sulfamidés. — *Schw. Med. Woch.*, n° 37, 14 septembre 1940, p. 880.

LOFFLER. — A propos de la sulfanilamidothérapie de la pneumonie (Dagénan et Ciba 3714). — *Schw. Med. Woch.*, n° 37, 14 septembre 1940, p. 873-879.

LONG H. — Dérivés thiazoliques de la sulfanilamide-Sulfathiazol et Sulfaméthylthiazol. — Rapport préliminaire du Conseil de Pharmacie et de Chimie. — *J.A.M.A.*, 9 mars 1940, n° 870.

LONG P.H. et BLISS E.A. — Activité bactériostatique du Sulfathiazol sur divers micro-organismes. Son action thérapeutique dans les infections expérimentales à pneumocoques. — *Proc. Soc. Expér. Biol. et Méd.*, février 1940, p. 324.

LONG P.H., HAVILAND J.W. et EDWARDS L.B. — Toxicité aiguë, absorption et excrétion du Sulfathiazol et de certains de ses dérivés. — *Proc. Soc. Expér. Biol. et Méd.*, février 1940, p. 328.

LONG P.H., HAVILAND L.B., EDWARDS L.B. et BLISS E.A. — Les manifestations toxiques de la sulfanilamide et de ses dérivés. — *J.A.M.A.*, n° 5, 3 août 1940, p. 364.

- LORR et BERGHEIM. — 2-p. amino-benzène sulfonamide thiazol : un nouvel agent chimiothérapique. — *The Jl. of Amer. Chemical Soc.*, vol. 61, n° 12, 19 décembre 1939, p. 3593.
- MAC KEE, RAKE, GREEP et VAN DYKE. — Effet thérapeutique du Sulfathiazol et de la Sulfapyridine. — *Proc. Soc. Expér. Biol. et Méd.*, 42, novembre 1939, p. 417-421.
- MAHONEY J.F., WOLCOTT R.R. et VAN SLYKE C.J. — Traitement des infections gonococciques par le Sulfaméthylthiazol et le Sulfathiazol. — *Am. Jl of Syph. Gonorr. et Ven. Diseases*, vol. 24, n° 5, septembre 1940, p. 613.
- MAIER C. — Traitement spécifique de la méningite épidémique par les dérivés sulfamidés (Dagénan et Ciba 3714). — *Schw. Med. Woch.*, n° 37, 14 septembre 1940, p. 879-880.
- MAYER R.L. — Note sur l'activité de deux nouveaux dérivés sulfamidés à noyau thiazolique dans les infections expérimentales. — *Académie de Médecine*, 23 avril 1940.
- MIESCHER G. — De l'état actuel de la chimiothérapie *per os* de la blennorrhagie d'après l'expérience personnelle. — II° communication : Traitement court et à dose unique par le Ciba 3714. — *Schw. Med. Woch.*, n° 37, 14 septembre 1940, p. 891-892.

M^{lle} MOLITOR. —

POOL T.L. et COOK E.N. — Le Sulfathiazol et le Sulfaméthylthiazol dans le traitement des infections des voies urinaires. — *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic*, 15, 21 février 1940, p. 113-116.

PULVER W. — La chimiothérapie de la méningite épidémique par le Ciba 3714 (Sulfamidothiazol), spécialement en ce qui concerne les modifications du liquide céphalo-rachidien. — *Schw. Med. Woch.*, n° 37, 14 septembre 1940, p. 887-890.

RAKE, VAN DYKE, CORWIN, MAC KEE et GREEP. — Changements pathologiques à la suite d'administration prolongée de Sulfathiazol et de Sulfapyridine. — *J. Bact.*, 39, 45, 6 janvier 1940.

RAKE G. et MAC KEE C.M. — Action du Sulfathiazol et du Sulfaméthylthiazol sur le staphylocoque aureus. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 43, mars 1940, p. 561-564.

REINHOLD, FLIPPIN H.F. et SCHWARTZ L. — Observations de la pharmacologie et de la toxicologie du Sulfathiazol chez l'homme. — *Amer. Jl. of Med. Science*, 199, mars 1940, p. 393-401.

SOKHEY S.S. et DIKSHIT B.B. — Sulfathiazol dans la peste bubonique. — *Lancet*, 1, 8 juin 1940, p. 1040.

- SPINK W.W. et HANSEN A.E. — Sulfathiazol, valeur clinique. — *J.A.M.A.*, vol. 115, n° 10, 7 septembre 1940, p. 841.
- STAEHELIN R. — A propos du traitement de la pneumonie par les sulfamidés. — *Schw. Med. Woch.*, n° 37, 14 septembre 1940, p. 885-886.
- STIRLING W.C. — Sulfathiazol : deux cas de guérison de septicémie. — *J.A.M.A.*, 13 juillet 1940, p. 118.
- VAN DYKE, GREEP, RAKE et MAC KEE. — Observations de la toxicologie du Sulfathiazol et de la Sulfapyridine. — *Proc. Soc. Expér. Biol. et Méd.*, novembre 1939, p. 410-416.
- WYSS-CHODAT F. — Traitement des furoncles de la lèvre supérieure par les sulfamidés (Dagénan et Ciba 3714). — *Schw. Med. Woch.*, n° 37, 14 septembre 1940, p. 892.
- N... — Un nouveau traitement de la pneumonie. — Supplément au journal *Science*, vol. 90, 15 décembre 1939, n° 2346.

